

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Višnja Jularić**

**Vaskularni čimbenici rizika u razvoju  
kognitivnih poremećaja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Višnja Jularić**

**Vaskularni čimbenici rizika u razvoju  
kognitivnih poremećaja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc.Branka Malojčića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## POPIS KRATICA

AD-Alzheimerova bolest ( engl. Alzheimer Disease)

ARB-blokatori angiotenzinskih receptora ( engl. Angiotensin II receptor blockers)

DM-Diabetes Mellitus

VaD-Vaskularna demencija

## SADRŽAJ

1.SAŽETAK.....	6
2.SUMMARY.....	7
3.UVOD.....	1
4. DIABETES MELLITUS .....	3
4.1. Dijabetes i demencije .....	4
4.2.Patofiziologija.....	5
4.3. Terapija.....	6
5.HIPERLIPIDEMIJA.....	7
5.1. Patofiziologija.....	10
5.2. Statini.....	10
6.HIPERTENZIJA.....	12
6.1.Patofiziologija.....	13
6.2. Terapija.....	13
7.PREVENCIJA.....	16
7.1. Klinička ispitivanja.....	17
8.ZAKLJUČAK.....	18
9.ZAHVALE .....	19
10.LITERATURA.....	20
11.ŽIVOTOPIS .....	24

## 1.SAŽETAK

Različite prezentacije kognitivnih poremećaja čine heterogenu skupinu u rasponu od blagih kognitivnih oštećenja do patološki ili starenjem izazvanih demencija. Kognitivna disfunkcija može biti izazvana lječivim somatskim poremećajima, prvenstveno bolestima kardiovaskularnog sustava. Stanja poput hipertenzije, dijabetesa i hiperlipidemije dovode do raznih oštećenja središnjeg živčanog sustava i ako zahvate ključne regije ili značajan volumen mozga mogu posljedično dovesti čak do demencije. Tako se otvara mogućnost promišljanja o farmakološkim učincima lijekova za kardiovaskularne bolesti u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji kognitivne deterioracije. Iako je dijabetes uobičajeno povezivan s kognitivnom deterioracijom, definitivni dokaz o preventivnom učinku antidijabetičkih lijekova nije nađen. Djelovanje hipertenzije i hiperkolesterolemije na kognitivnu funkciju ovisno je o dobi. Naime, obje bolesti, ako se pojave u srednjoj životnoj dobi povećavaju rizik za kognitivne poremećaje, što nije slučaj ako se pojave u osoba starije životne dobi. Također, postoje različiti rezultati studija o učinku statina i antihipertenziva na poboljšanje i sprječavanje pada kognitivne funkcije. Čini se kako je bitan način prevencije kasnijeg kognitivnog propadanja prepoznavanje visokorizičnih pojedinaca u subkliničkoj fazi. Tako bi rana terapija tih somatskih faktora pomogla u sprječavanju ili odgodi manifestacije kognitivne deterioracije.

Ključne riječi: dijabetes, hiperlipidemija, hipertenzija, kognitivni poremećaj, prevencija

## 2.SUMMARY

Different presentations of cognitive disorders constitute a heterogeneous group ranging from mild cognitive impairment to pathological or age-induced dementia. Cognitive dysfunction can be caused by treatable somatic disorders, primarily diseases of the cardiovascular system. Conditions such as hypertension, hyperlipidemia and diabetes lead to a variety of central nervous system damage and if they target key brain regions may consequently even lead to dementia. This allows for the possibility of thinking about the pharmacologic effects of drugs for cardiovascular diseases in primary or secondary prevention of cognitive deterioration. Although diabetes is commonly associated with cognitive deterioration, definitive evidence of a preventive effect of antidiabetic drugs can not be found. Effect of hypertension and hypercholesterolemia in cognitive function is dependent on age. In fact, both diseases, if they occur in middle age increase the risk of cognitive impairment, which is not the case if they occur in the elderly. Also, there are different results of studies on the effect of statins and antihypertensives in preventing falls and improving cognitive function. It seems that an important way of preventing later cognitive decline is identifying high-risk individuals in the subclinical stage. Thus, early treatment of these somatic factors can help prevent or delay manifestations of cognitive deterioration.

Key words: cognitive disorders, diabetes, hyperlipidaemia, hypertension, prevention

### 3.UVOD

Različite prezentacije kognitivnih poremećaja čine heterogenu skupinu u rasponu od blagih kognitivnih oštećenja do patološki ili starenjem izazvanih demencija ( Etgen et al, 2010).

S obzirom na porast broja starijih osoba u općoj populaciji kao i produljenje očekivanog trajanja života raste i broj oboljelih od demencije (Ferri, Prince et al. 2005). Kako su mogućnosti terapije skromne, pažnja je usmjerena prema prevenciji bolesti.

Uobičajeno se kardiovaskularna bolest i njezini rizični čimbenici vežu uz slabije kognitivno funkcioniranje.

Iako za razvoj potpune kliničke slike demencije treba više godina, čini se kako su rani znakovi prisutni već u osoba srednje životne dobi. Odnosno, vežu se uz određena stanja, poput hipertenzije, dislipidemije i dijabetesa(Kivipelto, Helkala et al. 2001, Yaffe, Vittinghoff et al. 2014).

Hipertenzija se veže uz slabije kognitivno funkcioniranje.Epidemiološka istraživanja potvrđuju o dobi ovisnu povezanost krvnoga tlaka i pada kognitivne funkcije. Posebno, visoki krvni tlak u srednjoj životnoj dobi se povezuje s razvojem kognitivnih poremećaja i demencije u kasnijem razdoblju. Stoga, terapija visokog sistoličkog tlaka u tom razdoblju može biti efikasna strategija za smanjenje rizika za spoznajnu deterioraciju(Launer, Hughes et al. 2010).

Većina istraživanja je pokazala kako je razina ukupnog kolesterola u srednjoj životnoj dobi prediktor za kognitivne smetnje. Ukupni kolesterol također se izravno veže uz AD, pogotovo uz prisutnu hipertenziju. Studije koje su uključivale stariju populaciju bile su manje dosljedne pokazati prediktivni utjecaj za kasniji kognitivni pad. Nekoliko njih nije našlo vezu između kolesterola i demencije ili su pak pokazale inverzni odnos kolesterola i AD(Panza, D'Introno et al. 2006).



Identifikacija takvih pojedinaca pod rizikom i rana korekcija tih čimbenika mogla bi pomoći u sprječavanju napredovanja kognitivne deterioracije.

Budući da se djelovanje brojnih čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest isprepliće, postoje tablice za procjenu smrtnosti na temelju istih. S obzirom na korelaciju između kardiovaskularne bolesti i kognitivne disfunkcije u budućnosti takve ili slične tablice mogle bi biti od koristi za procjenu rizika za razvoj demencije.

#### 4. DIABETES MELLITUS

Dijabetes je trenutno jedna od najraširenijih bolesti na svijetu, osobito u razvijenim zemljama.

Kognitivna disfunkcija veže se uz dijabetes od otkrića inzulina (Miles& Root 1922).

Analiza brojnih longitudinalnih istraživanja pokazala je u bolesnika s dijabetesom tipa 1 kognitivnu disfunkciju obilježenu smanjenom mentalnom fleksibilnosti i brzine, ali učenje i pamćenje su bili pošteđeni (Brands, Biessels et al. 2005).

Više istraživanja pokazalo je dugoročni pozitivni odnos DM tipa 2 i ubrzanog kognitivnog propadanja (Allen, Frier et al. 2004).

Rezultat studije o aterosklerotskom riziku u zajednici (ARIC) je od posebnog interesa zbog prilagodbe čimbenika zabune (Knopman, Boland et al. 2001). U tom istraživanju, koje je uključivalo više od 10000 sredovječnih osoba praćenih tijekom 6 godina, utvrđena je pozitivna povezanost između DM tipa 2 i pada održive pozornosti, psihomotorne brzine i logičnog zaključivanja kao i verbalnog učenja i kratkoročne memorije.

Nadalje, u istoj kohorti, rezistencija na inzulin u srednjoj životnoj dobi pokazala se kao rizični čimbenik za kognitivno propadanje (Young, Mainous et al. 2006).

No, analiza koju su izveli Allen i suradnici (2004) iznijela je nekoliko ograničenja tih studija: odstupanje preživljenja (survival bias), učinci čimbenika zabune, neuspjeh u određivanju trajanja bolesti i poteškoće u odabiru i provođenju odgovarajućih psihometrijskih testova.

Novije istraživanje, longitudinalno (Luchsinger, Reitz et al. 2007), s 918 sudionika prosječne starosti 75,9 godina praćenih tijekom više od 6 godina otkriva da je DM povezan s većim rizikom za oštećenje pamćenja.

Zaključno, osobe s DM tipa 2 su pod većim rizikom da razviju kognitivni poremećaj u usporedbi s općom populacijom (Allen et al 2004).

#### 4.1. Dijabetes i demencije

Iako je DM tip 2 dobro poznati faktor rizika za moždani udar (Stegmayr and Asplund 1995), različita su stajališta o njegovoj povezanosti s demencijom, osobito AD.

Presječna istraživanja su pokazala da postoji veza između DM tip 2 i demencije (Janson, Laedtke et al. 2004), ali samo dugoročna istraživanja s uključenom većom populacijom mogu rizik od razvoja demencije pripisati DM.

Nekoliko istraživanja je osmišljeno s tim ciljem i većina ih je bila uključena u analizi Biessels i suradnika (Biessels, Koffeman et al. 2006). U toj analizi, četiri studije su procjenjivale odnos između DM u srednjoj dobi i demencije kasnije u životu. Honolulu Azijska studija u početku nije pokazala pozitivnu povezanost između DM i Alzheimerove bolesti (Rubnik et al, 1999). No, ponovljene ankete, nakon nekoliko godina na istoj kohorti pokazuju nove rezultate (Peila, Rodriguez et al. 2002) koji su u skladu s neuropatološkim nalazima: DM je povezan s povećanim rizikom za demencije, posebno AD i VaD.

Ovaj rezultat je potvrdila japanska studija o zdravlju odraslih (Yamada, Kasagi et al. 2003).

Isto tako, ostala dugoročna istraživanja u analizi istaknula su pozitivnu povezanost DM i demencije ((Schnaider Beerli, Goldbourt et al. 2004, Whitmer, Sidney et al. 2005)

Ipak, treba naglasiti kako su ove vrste istraživanja podložne pogrešci odstupanja preživljenja. Analizirana su i istraživanja koja su procjenjivala učinak dijabetes u starijoj životnoj dobi i pokazala su dosljednu povezanost između DM i demencije (Ott, Stolk et al. 1999, Hassing, Johansson et al. 2002, MacKnight, Rockwood et al. 2002, Arvanitakis, Wilson et al. 2004, Xu, Qiu et al. 2004, Luchsinger, Reitz et al. 2005).

Zaključak Biessels i suradnika bio je da, u cjelini, učestalost demencije povećana za 50% -100% u ljudi s DM u odnosu na one bez dijabetesa.

Osim toga, longitudinalno istraživanje sa 1.177 ispitanika starijih od 75 godina, praćenih više od 9 godina, nedavno je ukazalo na povezanost pre-dijabetesa i demencije. Bitno je naglasiti da su rezultati bili neovisni o budućem razvoju bolesti što ukazuje na povezanost hiperglikemije i demencije (Xu, Qiu et al. 2007).

Slično tome, pronađena je povezanost između glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) i rizika za kognitivni pad ili demenciju u 1938 žena u postmenopauzi i s osteoporozom praćenih više od 4 godine (Yaffe, Blackwell et al. 2006)

Bitan faktor koji treba uzeti u obzir je povezanost DM sa stanjima za koje je poznato da igraju ulogu u kognitivnom propadanju, kao što su hipertenzija i hiperkolesterolemije. Ti komorbiditeti mogu biti važne odrednice povećanog rizika za razvoj demencije u osoba s DM. Nekoliko studija uzelo je u obzir ta stanja i dalo oprečne rezultate. Dva istraživanja su izvijestila da prilagodba kardiovaskularnih čimbenika rizika ne mijenja rezultate analize (MacKnight, Rockwood et al. 2002, Peila, Rodriguez et al. 2002) za sve podtipove demencije. S druge strane, Kungsholmen istraživanje pokazalo je da kombinacija sistoličke hipertenzije i dijabetesa mijenja relativni rizik za demencije (Xu, Qiu et al. 2004).

Zaključno, dugoročna istraživanja pružaju dokaz kako je DM rizični čimbenik za kognitivno propadanje i demenciju, ali patofiziološki mehanizmi u podlozi još nisu poznati.

#### 4.2. Patofiziologija

Točni mehanizmi kojima DM utječe na mozak i dalje ostaju nejasni, ali vjerojatno uključuju i cerebrovaskularne i neurodegenerativne promjene.

Predloženi mehanizmi su promjene moždane cirkulacije, poremećaji cerebralne signalizacije inzulina, inzulinska rezistencija, toksičnost glukoze, oksidativni stres, akumulacija krajnjih proizvoda glikozilacije, hipoglikemija i promjene u metabolizmu amiloida (Yan, Chen et al. 1996, Frolich, Blum-Degen et al. 1998, Kumari, Brunner et al. 2000, Peila, Rodriguez et al. 2002, Qiu and Folstein 2006).

Istraživanja sa slikovnim prikazima mozga pokazala su strukturne promjene u mozgu kod bolesnika s DM. Na prikazima magnetskom rezonancom pronađena je povezanost DM i tihih i asimptomatskih moždanih infarkta (Vermeer, Den Heijer et al. 2003). Slikovni prikazi mozga također su otkrili veću učestalost atrofije mozga i smanjen volumen struktura bitnih za

memoriju (hipokampus, amigdala) u dijabetičara (den Heijer, Vermeer et al. 2003, Biessels, Koffeman et al. 2006).

U velikom istraživanju u kojem su se vršile obdukcije mozga otkriveno je više mikrovaskularnih infarkta u dementnih pacijenata s dijabetesom (Sonnen, Larson et al. 2009).

#### 4.3. Terapija

U bolesnika sa DM, učinak bolje kontrole glikemije na kognitivne funkcije je nedosljedan. Neke studije izvijestile su o koristi poboljšane kontrole glikemije na kognitivni pad (Ryan, Freed et al. 2006), dok su druge pokazale da nema razlike (Diabetes, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes et al. 2007).

Učinke oralnih antidijabetičkih lijekova u prevenciji i liječenju vaskularnih kognitivnih oštećenja još treba razjasniti. Neka su istraživanja sugerirala da tiazolidindioni imaju blagotvoran učinak na kognitivne funkcije u bolesnika sa AD (Risner, Saunders et al. 2006). Međutim, veća istraživanja o učincima rosiglitazona nisu potvrdila te pretpostavke (Harrington, Sawchak et al. 2011). Metformin je povezan s povišenim razinama amiloidnih peptida u neuronskim kulturama, što bi značilo da može ubrzati kliničke manifestacije AD u bolesnika s DM tip 2. U drugom, retrospektivnom istraživanju upotreba metformina povezana je s lošijom kognitivnom izvedbom dijabetičara. Međutim, studije na životinjama su pokazale kako metformin može ublažiti biokemijske promjene uzrokovane AD (Ryan, Freed et al. 2006, Chen, Zhou et al. 2009, Hsu, Wahlqvist et al. 2011).

Dok su brojne studije dale neke naznake usporavanja ili poboljšanja kognitivnih funkcija s antidijabetičkim lijekovima, ostaje za utvrditi jesu li povoljni učinci posljedica samog snižavanja glukoze ili neuroprotektivnog učinke lijekova (Alagiakrishnan, Sankaralingam et al. 2013)

## 5.HIPERLIPIDEMIJA

Nekoliko epidemioloških istraživanja ukazalo je na pozitivnu povezanost razine kolesterola i demencije, osobito AD (Panza i sur 2006).

Finska CAIDE studija je ocjenjivala utjecaj serumske razine kolesterola na naknadni razvoj blagog kognitivnog poremećaja u 1499 sudionika. Nakon 21 godine praćenja, povišena razina kolesterola (  $>6.5$  mmol/L) tijekom srednje životne dobi pokazala se kao rizični faktor za kognitivni poremećaj.

U retrospektivnom kohortnom istraživanju koje je uključivalo 8845 osoba raspona godina 40-44, visoki kolesterol se povezao s 40% većim rizikom za razvoj demencije tijekom 30 godina (Whitmer, Sidney et al. 2005).

Three-City-Sudy, francusko kohortno istraživanje s 9294 ispitanika izabranih iz biračkog popisa, pokazuje kako je visoki ukupni kolesterol povezan s većim rizikom za demenciju, ali ne AD (Dufouil, Richard et al. 2005).

Još je nekoliko dugoročnih istraživanja ispitivalo vezu kolesterola i demencije. Njihovi rezultati prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Istraživanja o povezanosti razine kolesterola i demencije (Duron and Hanon 2008)

Istraživanje	Broj ispitanika	dob	Razboblje praćenja (godine)	Rezultati
<b>Notkola 1998</b>	444	40-59	30	Posotji povezanost
<b>Kivipelto 2002</b>	1449	53	21	Postoji povezanost
<b>Moroney 1999</b>	111	75	7	Postoji povezanost
<b>Kalmijn 2000</b>	8006	52,7	26	Ne postoji statistički značajna povezanost
<b>Tan 2003</b>	1026	76	8	Ne postoji statistički značajna povezanost
<b>Reitz 2004</b>	2820	78	4,8	Ne postoji statistički značajna povezanost
<b>Mielke 2005</b>	392	70	18	Nepostoji povezanost

Dva su ukazala na vezu razine kolesterola i vaskularne demencije (Moroney et al 1999; Reitz et al 2004). No, rezultati onih koje su se bavile rizikom za razvoj AD ili drugih demencija nisu složne (tablica ).

Konačno, kada se razina kolesterola uzimala u obzir u srednjoj životnoj dob, pronađena je pozitivna povezanost s AD( Notolka et al , 1998; Kivipelto i sur 2002 ), s iznimkom Honolulu Azijske studije starenja u kojoj se razmatralo više čimbenika rizika odjednom ( Kalmijn et al , 2000) .

S druge strane, kada se radilo o starijoj populaciji, veza između razine kolesterola i AD nije bila značajna. (Tan et al 2003; Reitz et al 2004).

Mielke i suradnici( 2005) ispitivali su povezanost koncentracije kolesterola i demencije na kohorti koju su činili ispitanici starosti 70 godina i koji su praćeni više od 18 godina. Povišeni ukupni kolesterol u dobi 70,75 i 79 bio je povezan sa smanjenim rizikom za demenciju u dobi 79-88 (tablica).

Isti nesrazmjer pronađen je u istraživanjima koja su tražila poveznicu između blagog kognitivnog poremećaja i kolesterola. U istraživanju, Solfrizzi i suradnici, koje je uključivalo skoro 3000 ispitanika starih između 65 i 84 godine i praćenih skoro 4 godine, rezultat sugerira da viša razina kolesterola ima zaštitni učinak. Kivipelto i suradnici su pak u svom istraživanju otkrili kako povišeni kolesterol u srednjoj životnoj dobi povećava rizik za blagi kognitivni poremećaj.

Ovi nesuglasni rezultati mogu se objasniti činjenicom da su u istraživanja uključivane osobe različitih godina i koje su imale različito izraženu kliničku sliku demencije. Također, treba napomenuti kako ukupni kolesterol opada s dobi (Postiglione et al 1989) i zbog nedostatne ishrane. Isto tako, nekoliko godina prije manifestacije demencije krvni tlak i indeks tjelesne mase počinju padati zbog progresije bolesti. Iz čega se može zaključiti da s progresijom bolesti također opada i razina kolesterola (Panza et al 2006).Smanjeni kolesterol bio bi stoga posljedica demencije, a ne njen uzrok.

Dakle, iz svega navedenog se može zaključiti kako postoji o dobi ovisan odnos hiperkolesterolemije i kognitivne funkcije.



## 5.1. Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi koji povezuju kolesterol i kognitivnu deterioraciju su još uvijek nepoznati(Wolozin 2004. godine; Šobab sur 2005; Panza i sur 2006).

Kolesterol ima utjecaj na enzime koji sudjeluju u metabolizmu amiloid prekursor proteina i proizvodnji beta-amiloida. Neke in vitro studije pokazale su kako visoka razina kolesterola rezultira u smanjenoj proizvodnji topivog amiloid prekursor proteina (Racchi et al 1997; Simons i sur, 1998). Kao i da kolesterol ima utjecaj na alfa-sekretazu, čija je uloga razgradnja amiloid prekursor proteina do beta-amiloida.(Bodovitz i Klein 1996). Beta-amiloid u agregiranom stanju može biti toksičan za neurone i uzrokovati njihovu smrt.

Točan mehanizam kojim kolesterol utječe na proizvodnju beta-amiloida nije u potpunosti jasan, kao mogući način djelovanja spominje se promjena svojstava membrane (Šobab sur 2005).

Međutim, kolesterol bi mogao imati i neke korisne učinke. Kolesterol tvori bitnu komponentu stanične membrane i ima ključnu ulogu u neuronskoj plastičnosti (Pfriegeer 2003). Osim toga, in vitro studije su pokazale kako kolesterol djeluje kao antioksidans i stoga ima zaštitnu ulogu u patogenezi demencije.

## 5.2. Statini

Većina kliničkih istraživanja sugerira povezanost između terapije statinima i kognitivnih poremećaja. Statini su terapija izbora za hiperkolesterolemiju i rabe se za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Prema istraživanju Cramera i sur. 2008. na meksičkim Amerikancima u trajanju od pet godina rezultati su pokazali da su ispitanici koji su koristili statine imali upola manju učestalost demencija i znatno sporije fiziološko, sa starošću povezano, opadanje kognitivne funkcije(Cramer, Haan et al. 2008).Nadalje, u prospektivnoj Rotterdamskoj studiji koja je obuhvatila 6992 pacijenta i koji su praćeni devet godina potvrdio se utjecaj statina na smanjenje učestalosti demencija u odnosu na skupinu koja je primala

placebo, ali i u odnosu na skupinu koja je uzimala druge hipolipemike(Haag, Hofman et al. 2009).

S druge strane, dva velika istraživanja ne podržavaju protektivni učinak statina. PROSPER istraživanje uključivalo je preko 5000 ispitanika s visokim rizikom za razvoj demencije i ispitivao se učinak pravastatina(Heart Protection Study Collaborative 2002). Drugo istraživanje uključivalo je preko 20000 osoba sa kardiovaskularnim rizicima između 40 i 80 godina(Shepherd, Blauw et al. 2002). Oba istraživanja nisu potvrdila pozitivnu povezanost demencije i terapije statinima.

Nova analiza tih studija dovela je do spoznaje kako postoji razlika u utjecaju statina kod pacijenata mlađih i starijih od 70 godina. U skupini ispitanika mlađih od 70 godina su zabilježeni bolji rezultati odnosno usporenje u progresiji demencije. Dok se u drugoj skupini, starijih od 70 godina, nije zabilježilo nikakav pozitivan učinak(Li, Shofer et al. 2010).

Druga bitna činjenica je da postoji razlika među pacijentima s blagim kognitivnim poremećajem na početku studije i onih uredne funkcije(Bettermann, Arnold et al. 2012). Naime skupina s urednim kognitivnim funkcijama, ali povišenim rizičnim čimbenicima, korištenjem statina bilježi manju pojavnost demencija, dok skupina s nekim oblikom kognitivnog poremećaja ne pokazuje statistički značajna poboljšanja(Carlsson, Gleason et al. 2008).

Dakle, kod pacijenata s blažim oblicima demencije i mlađim od 65 godina statini mogu utjecati na tijek bolesti.

## 6.HIPERTENZIJA

Veza kognitivne funkcije i krvnoga tlaka nije do kraja definirana. Rezultati epidemioloških istraživanja variraju ovisno o metodi koja se koristi.

Presječna istraživanja našla su i pozitivne, ali i negativne korelacije između kognitivnog propadanja i visine krvnoga tlaka.

Longitudinalne studije daju više informacija jer one ocjenjuju učinak „kronične „ hipertenzije na kognitivnu funkciju.

Većina njih sugerira pozitivnu povezanost prisutnosti hipertenzije u srednjoj životnoj dobi i pojave kognitivnog pada 15-20 godina kasnije. Skoog i suradnici pokazali su da su vrijednosti tlaka bile više kod 70 godišnjaka koji su kasnije razvili demenciju, nego u onih koji nisu. Također, nekoliko godina prije manifestacije demencije, vrijednosti tlaka su se izjednačile ili pak bile manje nego u nedementnih bolesnika. Druga istraživanja potvrdila su takav pad tlaka u pacijenata s AD.

Guo i sur.izvijestili su da je krvni tlak niži u 75-godišnjaka s AD u usporedbi s pacijentima bez demencije i da razine tlaka padaju kako bolest napreduje. Razlog tome padu ostaje nerazjašnjen. Bilo da je posljedica ili uzrok AD ostaje nepoznat.

Da bi utvrdili dugoročnu povezanost razine tlaka u srednjoj dobi i kognitivnih poremećaja kasnije u životu Launer i sur. su iskoristili ispitanike prospektivne Honolulu Heart Program studije koja je započela 1965. Radilo se o više od 3000 muškaraca, prosječne starosti 78 godina. Rezultati su pokazali kako je sistolički krvni tlak bitan prediktor reducirane kognitivne funkcije kasnije u životu(Launer, Masaki et al. 1995).

Konačno, istraživanje koje je uključivalo 700 pacijenata s Alzheimerovom demencijom našla je značajnu povezanost hipertenzije i kognitivnog propadanja tijekom razdoblja od 6 mjeseci.

Zaključno, odnos krvnog tlaka i kognitivne funkcije je složen. Kronična hipertenzija predispozicija je za kognitivni pad i razvoj demencije, no s progresijom bolesti može se zamijetiti i pad razine tlaka.

#### 6.1. Patofiziologija

Hipertenzija ubrzava aterosklerotske promjene kroz formaciju ateroma u velikom krvnim žilama i zakrivljenost malih krvnih žila (Spence 1996). Te vaskularne promjene dovode do hipoperfuzije što rezultira diskretnim cerebralnim infarktima i difuznim ishemijskim promjena u bijeloj tvari (Qiu, Winblad et al. 2005). To pak dovodi do kognitivnih poremećaja. Istraživanje postmortem pokazalo je manje neuropatoloških promjena u pacijenata s antihipertenzivnom terapijom (Hoffman, Schmeidler et al. 2009). Swan i suradnici su pokazali kako pacijenti s visokim sistoličkim krvnim tlakom u srednjoj životnoj dobi imaju više hiperintenziteta bijele tvari u starijoj dobi (Swan, Carmelli et al. 1998).

#### 6.2. Terapija

Uloga snižavanja krvnog tlaka kao prevencije kognitivnog propadanja i demencije od središnjeg je značaja te je proučavana i u ne – randomiziranim i nekoliko randomiziranih kliničkih ispitivanja. Rezultati istraživanja nisu složni, tablica 2. U najranijim istraživanjima, SHEP i Medical Research studija, nije bilo razlike u kognitivnoj funkciji onih koji su dobivali antihipertenzivnu terapiju i onih koji nisu. Kasnije je Syst-Eur istraživanje pokazalo kako upotreba kalcijevih blokatora smanjuje rizik za razvoj demencija za 50 %. Novija istraživanja, kao PROGRESS studija pokazala je kako terapija hipertenzije ACE-inhibitorima u bolesnika s prethodnom cerebrovaskularnom bolesti smanjuje rizik za demenciju, kao i da smanjuje progresiju mikrovaskularne bolesti. Slično, HOPE istraživanje pokazuje kako ACE inhibitori smanjuju kognitivno propadanje uzrokovano moždanim udarom. SCOPE studija, pak, nije pokazala poboljšanje kognitivne funkcije u ispitanika koji su nasumično dobivali ARB i kojih

koji jesu. No, problem u tom istraživanju je bio što su neki ispitanici već od ranije imali uvedenu antihipertenzivnu terapiju.

U osoba starije životne dobi ( >75 godina) učinak antihipertenziva još je manje jasan. U HYVET-COG istraživanju terapija ACE-inhibitorima nije imala efekt na rizik za razvoj kognitivnih poremećaja. Najnovija analiza tih istraživanja koja je bila usmjerena na pojedince bez povijesti cerebrovaskularne bolesti pokazala je kako ne postoji razlika između terapije i placebo učinka. S druge strane, metaanaliza sugerira ipak blagotvorni učinak terapije.

Tablica 2. Učinak antihipertenzivnih lijekova na kognitivnu funkciju(Duron and Hanon 2008)

Randomizirani klinički pokus	Broj ispitanika	Lijek	Praćenje	Rezultati
<b>MRC</b>	2584	beta blokator ili diuretik	54 mjeseca	Nema učinka
<b>SHEP</b>	4736	beta blokator i/ili diuretik	4,5 godina	Redukcija demencije 16% (nije statistički značajna)
<b>SYST-EUR</b>	2418	Blokator kalcijских kanala i/ili ACE- inhibitor i/ili diuretik	2 godine	Redukcija demencije 50 %
<b>SYST-EUR 2</b>	2902	Blokator kalcijских kanala i/ili ACE- inhibitor i/ili diuretik	4 godine	Redukcija demencije 55%
<b>PROGRESS</b>	6105	ACE-inhibitor i/ili diuretik	4 godine	Redukcija kognitivnog propadanja 19% i demencije 34%
<b>HOPE</b>	9297	ACE inhibitor	4,5 godina	Redukcija kognitivnog propadanja 41%
<b>SCOPE</b>	4964	Blokator angiotenzinskih receptora i/ili diuretik	3,7 godina	Redukcija demencije 7%

## 7.PREVENCIJA

Promjena stila života i štetnih životnih navika može poboljšati zdravlje srca i krvnih žila i tako po mogućnosti smanjiti rizik za kognitivno propadanje (Norton, Matthews et al. 2014). Prema analizama Norton i suradnika promjena stila života i djelovanje na rizične čimbenike kao što su dijabetes, hipertenzija, pretilost, tjelesna neaktivnost, depresija, pušenje i niska razina obrazovanja mogla bi dovesti do smanjenja prevalencije Alzheimerove bolesti za 8.3% do 2050 (Norton, Matthews et al. 2014). S obzirom na činjenicu da se djelovanje kardiovaskularnih čimbenika isprepliće, razvijene su metode za procjenu ukupnog individualnog rizika za obolijevanje od smrtonosne kardiovaskularne bolesti u budućnosti (Siontis, Tzoulaki et al. 2012). Najčešće korištene u istraživačke svrhe su Framinghamski modeli za procjenu desetogodišnjeg rizika za moždani udar, koronarnu bolest srca i općenito kardiovaskularne bolesti (D'Agostino, Vasan et al. 2008). Ti modeli uobičajeno sadrže podatke o razini kolesterola i visini krvnog tlaka, kao i druge dodatne varijable kao što su dob, pušenje, nalaz ekg-a i imaju dobru prediktivnu vrijednost. Kako je već spomenuto, povezanost pojedinih kardiovaskularnih faktora rizika i kognitivne funkcije je opsežno proučavana. Nekoliko longitudinalnih studija pokazalo je povezanost tih modela za procjenu kardiovaskularnog rizika s kognitivnim padom. Odnosno, njihov potencijal procjene budućeg kognitivnog poremećaja (Kaffashian, Dugravot et al. 2013, Exalto, Quesenberry et al. 2014). Pa je tako za potrebe procjene razvoja demencije razvijen CAIDE model koji uzima u obzir sociodemografske podatke, kardiovaskularne faktore rizika u srednjoj dobi ( kolesterol, krvni tlak, indeks tjelesne mase, dijabetes) i/ili ApoE4 status. Taj model se pokazao uspješnim u predviđanju demencije (Kivipelto, Ngandu et al. 2006). Budući da sada postoji više takvih modela, Harrison i suradnici su proveli njihovu analizu i rezultati analize pokazali su kako modeli predviđanja kardiovaskularnog rizika jesu povezani sa smanjenjem kognitivnih sposobnosti (Harrison, Ding et al. 2014). Odnosno, da mogu poslužiti za predviđanje kognitivnih smetnji u rizičnih pojedinaca.

Zaključno, pomoću tih modela se visokorizični pojedinci mogu jednostavno prepoznati u ranijoj dobi i tako utjecajem na promjenjive faktore rizika smanjiti odnosno usporiti razvoj kognitivnih poremećaja.

### 7.1. Klinička ispitivanja

Unazad dvadeset godina, više randomiziranih kliničkih pokusa fokusiralo se na učinak terapije kardiovaskularnih čimbenika rizika na poboljšanje kognitivne funkcije.

Ligthart i suradnici su 2010. proveli analizu tih pokusa koji su bili koncipirani za evaluaciju mortaliteta, vaskularnih ishoda (infarkt miokarda, moždani udar) kao i procjenu kognitivnog propadanja i/ili razvoja demencije (Ligthart, Moll van Charante et al. 2010). Rezultati o pozitivnom djelovanju antihipertenzivne terapije, iako daleko od uvjerljivih, su ohrabrujući. Naime, samo su jedno istraživanje (Syst-Eur) i jedna meta analiza (HYvet-Cog) koji sugeriraju protektivan učinak antihipertenzivne terapije. Pozitivan efekt folne kiseline na kognitivnu funkciju ispitanika s visokim homocisteinom i niskim koncentracijama vitamina B12 o kojem su izvijestili Durga i sur. je također ohrabrujuć. Što se tiče terapije statinima i kontrole šećerne bolesti, nije bilo zamjetljivih učinaka na kognitivnu funkciju. No bitno je spomenuti da su u mnogim pokusima ispitanici bili relativno mladi i posljedično tome, incidencija kognitivnih smetnji je bila niska.

Kontrola kardiovaskularnih čimbenika rizika smanjuje mortalitet, a kako je demencija strogo ovisna o dobi tako se smanjenjem smrtnosti povećava broj osoba s manifestnom bolesti. No, ove studije to nisu uzele u obzir pa treba oprezno tumačiti njihove rezultate.

Zaključak njihove analize bio je kako ne postoji dovoljno dokaza o preventivnom učinku terapije somatskih faktora rizika. Iako antihipertenzivna terapija potencijalno ima protektivni učinak, to ne vrijedi za antidijabetičke lijekove i statine. Svakako je potrebno više randomiziranih kliničkih pokusa na različitim skupinama ispitanika za sigurnije dokaze.



## 8.ZAKLJUČAK

Odnos triju obrađenih kardiovaskularnih čimbenika i kognitivnih poremećaja je veoma složen. Krvnožilni čimbenici rizika mogu utjecati na kognitivnu funkciju pojedinca i dovesti čak do demencije. To se najviše odnosi na stanja poput hipertenzije i DM, pogotovo ako ih se promatra u osoba srednje životne dobi. S obzirom na to da je demencija svjetski problem pronalazak terapije ili mogućnosti prevencije je od globalne važnosti.

Iako je puno dokaza o povezanosti dijabetesa i kognitivnih poremećaja ne postoji definitivni dokaz da antidijabetička terapija ima protektivni učinak.

Djelovanje hipertenzije i hiperkolesterolemije na kognitivnu funkciju ovisno je o dobi. Naime, obje bolesti, ako se pojave u srednjoj životnoj dobi povećavaju rizik za kognitivne poremećaje, što nije slučaj ako se pojave u osoba starije životne dobi. Također, postoje različiti rezultati studija o učinku statina i antihipertenziva na poboljšanje i sprječavanje pada kognitivne funkcije.

Kako postoji puno čimbenika koji djeluju na krvožilni sustav razvijeni su modeli za procjenu smrtnosti koji uključuju više njih. Pokazalo se da imaju dobru prediktivnu vrijednost. Iz toga je proizašlo da su Kivipelto i suradnici 2006. predložili takav model za procjenu rizika za demenciju (Kivipelto, Ngandu et al. 2006). Model je uključivao podatke o dobi, spolu, obrazovanju, fizičkoj aktivnosti, visini krvnog tlaka, razini triglicerida i apoE genotipu. No, potrebno je još izmjena kako bi se poboljšala prediktivna vrijednost. Ipak, bez obzira na potrebne izmjene, čini se kako je bitan način prevencije kasnijeg kognitivnog propadanja prepoznavanje visokorizičnih pojedinaca u subkliničkoj fazi.

Konačno, čini se patološki procesi vezani uz kognitivne poremećaje počinju već u ranoj odrasloj dobi i vezani su uz određena stanja. Uzimanjem toga u obzir pruža se prilika za ranim prepoznavanjem visokorizičnih pojedinaca te bi rana terapija pomogla u sprječavanju ili odgodi manifestacije kognitivne deterioracije.

## 9.ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Branku Malojčiću na savjetima i pomoći prilikom pisanja ovog rada. Također zahvaljujem obitelji i prijateljima na podršci tijekom cjelokupnog školovanja.

## 10.LITERATURA

1. Alagiakrishnan, K., S. Sankaralingam, M. Ghosh, L. Mereu and P. Senior (2013). "Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." Discov Med **16**(90): 277-286.
2. Allen, K. V., B. M. Frier and M. W. Strachan (2004). "The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations." Eur J Pharmacol **490**(1-3): 169-175.
3. Arvanitakis, Z., R. S. Wilson, J. L. Bienias, D. A. Evans and D. A. Bennett (2004). "Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function." Arch Neurol **61**(5): 661-666.
4. Bettermann, K., A. M. Arnold, J. Williamson, S. Rapp, K. Sink, J. F. Toole, M. C. Carlson, S. Yasar, S. Dekosky and G. L. Burke (2012). "Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study." J Stroke Cerebrovasc Dis **21**(6): 436-444.
5. Biessels, G. J., A. Koffeman and P. Scheltens (2006). "Diabetes and cognitive impairment. Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic." J Neurol **253**(4): 477-482.
6. Brands, A. M., G. J. Biessels, E. H. de Haan, L. J. Kappelle and R. P. Kessels (2005). "The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis." Diabetes Care **28**(3): 726-735.
7. Carlsson, C. M., C. E. Gleason, T. M. Hess, K. A. Moreland, H. M. Blazel, R. L. Kosciuk, N. T. Schreiber, S. C. Johnson, C. S. Atwood, L. Puglielli, B. P. Hermann, P. E. McBride, J. H. Stein, M. A. Sager and S. Asthana (2008). "Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis **13**(2): 187-197.
8. Chen, Y., K. Zhou, R. Wang, Y. Liu, Y. D. Kwak, T. Ma, R. C. Thompson, Y. Zhao, L. Smith, L. Gasparini, Z. Luo, H. Xu and F. F. Liao (2009). "Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(10): 3907-3912.
9. Cramer, C., M. N. Haan, S. Galea, K. M. Langa and J. D. Kalbfleisch (2008). "Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study." Neurology **71**(5): 344-350.
10. D'Agostino, R. B., Sr., R. S. Vasan, M. J. Pencina, P. A. Wolf, M. Cobain, J. M. Massaro and W. B. Kannel (2008). "General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study." Circulation **117**(6): 743-753.
11. den Heijer, T., S. E. Vermeer, E. J. van Dijk, N. D. Prins, P. J. Koudstaal, A. Hofman and M. M. Breteler (2003). "Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI." Diabetologia **46**(12): 1604-1610.
12. Diabetes, C., I. Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, G. Complications Study Research, A. M. Jacobson, G. Musen, C. M. Ryan, N. Silvers, P. Cleary, B. Waberski, A. Burwood, K. Weinger, M. Bayless, W. Dahms and J. Harth (2007). "Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function." N Engl J Med **356**(18): 1842-1852.
13. Dufouil, C., F. Richard, N. Fievet, J. F. Dartigues, K. Ritchie, C. Tzourio, P. Amouyel and A. Alperovitch (2005). "APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study." Neurology **64**(9): 1531-1538.
14. Duron, E. and O. Hanon (2008). "Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia." Vasc Health Risk Manag **4**(2): 363-381.
15. Exalto, L. G., C. P. Quesenberry, D. Barnes, M. Kivipelto, G. J. Biessels and R. A. Whitmer (2014). "Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later." Alzheimers Dement **10**(5): 562-570.
16. Ferri, C. P., M. Prince, C. Brayne, H. Brodaty, L. Fratiglioni, M. Ganguli, K. Hall, K. Hasegawa, H. Hendrie, Y. Huang, A. Jorm, C. Mathers, P. R. Menezes, E. Rimmer,

- M. Scazufca and I. Alzheimer's Disease (2005). "Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study." Lancet **366**(9503): 2112-2117.
17. Frolich, L., D. Blum-Degen, H. G. Bernstein, S. Engelsberger, J. Humrich, S. Laufer, D. Muschner, A. Thalheimer, A. Turk, S. Hoyer, R. Zochling, K. W. Boissl, K. Jellinger and P. Riederer (1998). "Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease." J Neural Transm **105**(4-5): 423-438.
  18. Haag, M. D., A. Hofman, P. J. Koudstaal, B. H. Stricker and M. M. Breteler (2009). "Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(1): 13-17.
  19. Harrington, C., S. Sawchak, C. Chiang, J. Davies, C. Donovan, A. M. Saunders, M. Irizarry, B. Jeter, M. Zvartau-Hind, C. H. van Dyck and M. Gold (2011). "Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies." Curr Alzheimer Res **8**(5): 592-606.
  20. Harrison, S. L., J. Ding, E. Y. Tang, M. Siervo, L. Robinson, C. Jagger and B. C. Stephan (2014). "Cardiovascular disease risk models and longitudinal changes in cognition: a systematic review." PLoS One **9**(12): e114431.
  21. Hassing, L. B., B. Johansson, S. E. Nilsson, S. Berg, N. L. Pedersen, M. Gatz and G. McClearn (2002). "Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old." Int Psychogeriatr **14**(3): 239-248.
  22. Heart Protection Study Collaborative, G. (2002). "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." Lancet **360**(9326): 7-22.
  23. Hoffman, L. B., J. Schmeidler, G. T. Lesser, M. S. Beeri, D. P. Purohit, H. T. Grossman and V. Haroutunian (2009). "Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons." Neurology **72**(20): 1720-1726.
  24. Hsu, C. C., M. L. Wahlqvist, M. S. Lee and H. N. Tsai (2011). "Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin." J Alzheimers Dis **24**(3): 485-493.
  25. Janson, J., T. Laedtke, J. E. Parisi, P. O'Brien, R. C. Petersen and P. C. Butler (2004). "Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease." Diabetes **53**(2): 474-481.
  26. Kaffashian, S., A. Dugravot, A. Elbaz, M. J. Shipley, S. Sabia, M. Kivimaki and A. Singh-Manoux (2013). "Predicting cognitive decline: a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores." Neurology **80**(14): 1300-1306.
  27. Kivipelto, M., E. L. Helkala, M. P. Laakso, T. Hanninen, M. Hallikainen, K. Alhainen, H. Soininen, J. Tuomilehto and A. Nissinen (2001). "Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study." BMJ **322**(7300): 1447-1451.
  28. Kivipelto, M., T. Ngandu, T. Laatikainen, B. Winblad, H. Soininen and J. Tuomilehto (2006). "Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study." Lancet Neurol **5**(9): 735-741.
  29. Knopman, D., L. L. Boland, T. Mosley, G. Howard, D. Liao, M. Szklo, P. McGovern, A. R. Folsom and I. Atherosclerosis Risk in Communities Study (2001). "Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults." Neurology **56**(1): 42-48.
  30. Kumari, M., E. Brunner and R. Fuhrer (2000). "Minireview: mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **55**(5): B228-232.
  31. Launer, L. J., T. Hughes, B. Yu, K. Masaki, H. Petrovitch, G. W. Ross and L. R. White (2010). "Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study." Hypertension **55**(6): 1352-1359.

32. Launer, L. J., K. Masaki, H. Petrovitch, D. Foley and R. J. Havlik (1995). "The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study." JAMA **274**(23): 1846-1851.
33. Li, G., J. B. Shofer, I. C. Rhew, W. A. Kukull, E. R. Peskind, W. McCormick, J. D. Bowen, G. D. Schellenberg, P. K. Crane, J. C. Breitner and E. B. Larson (2010). "Age-varying association between statin use and incident Alzheimer's disease." J Am Geriatr Soc **58**(7): 1311-1317.
34. Ligthart, S. A., E. P. Moll van Charante, W. A. Van Gool and E. Richard (2010). "Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review." Vasc Health Risk Manag **6**: 775-785.
35. Luchsinger, J. A., C. Reitz, L. S. Honig, M. X. Tang, S. Shea and R. Mayeux (2005). "Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease." Neurology **65**(4): 545-551.
36. Luchsinger, J. A., C. Reitz, B. Patel, M. X. Tang, J. J. Manly and R. Mayeux (2007). "Relation of diabetes to mild cognitive impairment." Arch Neurol **64**(4): 570-575.
37. MacKnight, C., K. Rockwood, E. Awalt and I. McDowell (2002). "Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging." Dement Geriatr Cogn Disord **14**(2): 77-83.
38. Norton, S., F. E. Matthews, D. E. Barnes, K. Yaffe and C. Brayne (2014). "Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data." Lancet Neurol **13**(8): 788-794.
39. Ott, A., R. P. Stolk, F. van Harskamp, H. A. Pols, A. Hofman and M. M. Breteler (1999). "Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study." Neurology **53**(9): 1937-1942.
40. Panza, F., A. D'Introno, A. M. Colacicco, C. Capurso, G. Pichichero, S. A. Capurso, A. Capurso and V. Solfrizzi (2006). "Lipid metabolism in cognitive decline and dementia." Brain Res Rev **51**(2): 275-292.
41. Peila, R., B. L. Rodriguez, L. J. Launer and S. Honolulu-Asia Aging (2002). "Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study." Diabetes **51**(4): 1256-1262.
42. Qiu, C., B. Winblad and L. Fratiglioni (2005). "The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia." Lancet Neurol **4**(8): 487-499.
43. Qiu, W. Q. and M. F. Folstein (2006). "Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis." Neurobiol Aging **27**(2): 190-198.
44. Risner, M. E., A. M. Saunders, J. F. Altman, G. C. Ormandy, S. Craft, I. M. Foley, M. E. Zvartau-Hind, D. A. Hosford, A. D. Roses and G. Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study (2006). "Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease." Pharmacogenomics J **6**(4): 246-254.
45. Ryan, C. M., M. I. Freed, J. A. Rood, A. R. Cobitz, B. R. Waterhouse and M. W. Strachan (2006). "Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes." Diabetes Care **29**(2): 345-351.
46. Schnaider Beerli, M., U. Goldbourt, J. M. Silverman, S. Noy, J. Schmeidler, R. Ravona-Springer, A. Sverdlick and M. Davidson (2004). "Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later." Neurology **63**(10): 1902-1907.
47. Shepherd, J., G. J. Blauw, M. B. Murphy, E. L. Bollen, B. M. Buckley, S. M. Cobbe, I. Ford, A. Gaw, M. Hyland, J. W. Jukema, A. M. Kamper, P. W. Macfarlane, A. E. Meinders, J. Norrie, C. J. Packard, I. J. Perry, D. J. Stott, B. J. Sweeney, C. Twomey, R. G. Westendorp and P. s. g. P. S. o. P. i. t. E. a. Risk (2002). "Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial." Lancet **360**(9346): 1623-1630.
48. Siontis, G. C., I. Tzoulaki, K. C. Siontis and J. P. Ioannidis (2012). "Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review." BMJ **344**: e3318.

49. Sonnen, J. A., E. B. Larson, K. Brickell, P. K. Crane, R. Woltjer, T. J. Montine and S. Craft (2009). "Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes." Arch Neurol **66**(3): 315-322.
50. Spence, J. D. (1996). "Cerebral consequences of hypertension: where do they lead?" J Hypertens Suppl **14**(5): S139-145.
51. Stegmayr, B. and K. Asplund (1995). "Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective." Diabetologia **38**(9): 1061-1068.
52. Swan, G. E., D. Carmelli and A. Larue (1998). "Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults." Stroke **29**(11): 2334-2340.
53. Vermeer, S. E., T. Den Heijer, P. J. Koudstaal, M. Oudkerk, A. Hofman, M. M. Breteler and S. Rotterdam Scan (2003). "Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study." Stroke **34**(2): 392-396.
54. Whitmer, R. A., S. Sidney, J. Selby, S. C. Johnston and K. Yaffe (2005). "Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life." Neurology **64**(2): 277-281.
55. Xu, W., C. Qiu, B. Winblad and L. Fratiglioni (2007). "The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease." Diabetes **56**(1): 211-216.
56. Xu, W. L., C. X. Qiu, A. Wahlin, B. Winblad and L. Fratiglioni (2004). "Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study." Neurology **63**(7): 1181-1186.
57. Yaffe, K., T. Blackwell, R. A. Whitmer, K. Krueger and E. Barrett Connor (2006). "Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women." J Nutr Health Aging **10**(4): 293-295.
58. Yaffe, K., E. Vittinghoff, M. J. Pletcher, T. D. Hoang, L. J. Launer, R. Whitmer, L. H. Coker and S. Sidney (2014). "Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function." Circulation **129**(15): 1560-1567.
59. Yamada, M., F. Kasagi, H. Sasaki, N. Masunari, Y. Mimori and G. Suzuki (2003). "Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study." J Am Geriatr Soc **51**(3): 410-414.
60. Yan, S. D., X. Chen, J. Fu, M. Chen, H. Zhu, A. Roher, T. Slattery, L. Zhao, M. Nagashima, J. Morser, A. Migheli, P. Nawroth, D. Stern and A. M. Schmidt (1996). "RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease." Nature **382**(6593): 685-691.
61. Young, S. E., A. G. Mainous, 3rd and M. Carnemolla (2006). "Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort." Diabetes Care **29**(12): 2688-2693.

## 11.ŽIVOTOPIS

Višnja Jularić, studentica 6. Godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu, rođena je 14.veljače 1990. U Doboju, BiH. Pohađala je XIII.gimanziju u Zagrebu. Aktivno govori engleski i njemački jezik.